

猴子一生中“最重要时刻”首次体外重现

本报记者 陆成宽

英国著名发育生物学家路易斯·沃伯特曾说：“人一生中最重要的时刻不是出生、结婚和死亡，而是原肠运动。”

来自中国科学院动物研究所等单位的研究人员，借助该团队深耕多年建立的类人猿类

类动物胚胎体外培养系统，将食蟹猴囊胚体外培养至原肠运动出现，并进一步发育至受精后20天，体外重现非人灵长类动物早期胚胎发育过程。该研究为了解灵长类动物早期胚胎发育过程奠定了重要的研究基础，重现了猴子一生中“最重要的时刻”。相关研究成果于近日在线发表于《科学》杂志上。

一个古老的研究领域 原肠运动神秘面纱被逐渐揭开

那么，究竟什么是原肠运动呢？说来话长，早期胚胎发育关乎生命本源，一直是生物学的热点和难点。哺乳动物交配后，精子和卵子结合，形成受精卵。受精卵在输卵管中经一系列卵裂和分化形成囊胚。随后，囊胚迁移至子宫着床。囊胚在子宫“安家”前后，它的部分细胞开始移动、重排和分化，启动原肠运动，形成内、中、外三个胚层，也就是原肠胚。从囊胚发育到原肠胚的过程，就是原肠运动。

“原肠运动是早期胚胎发育最特殊的阶段，细胞会从几百个直接增加到几千、几万个。”中国科学院院士、动物所所长周琪说道。

原肠运动作为胚胎发育最重要事件之一，是一个古老而神秘的研究领域。早期的发育生物学家们对原肠运动的阐述各不相同，直到上世纪五六十年代，原肠运动才有了较为统一的定义，即“细胞经有序的迁移后分化形成三个胚层”。

胚胎发育的“高光时刻” 可避免人类胚胎培养14天伦理限制

原肠运动是包括人类在内的灵长类动物发育过程中的里程碑事件。“早期胚胎发育和原肠运动发生异常往往导致妊娠失败和出生后器官缺陷等重大疾病。”论文通讯作者、中国科学院动物所研究员王红梅说。

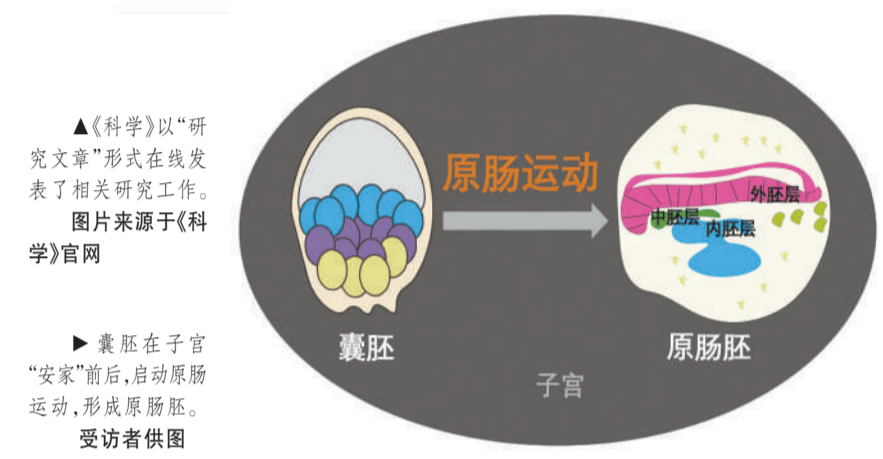
然而，由于伦理限制，体外人类胚胎培养不能超过受精后14天，但灵长类动物原肠运动多发生在受精14天以后，所以生物学家一直对人类原肠运动“这一高光时刻”一无所知。

揭开原肠运动的神秘面纱，模式动物的应用对于人类认识原肠运动将发挥不可替代的重要作用。由于同人类遗传与进化较为接近，食蟹猴被研究人员选为模式动物，避免了人类胚胎培养14天的伦理限制。

在项目开展中，研究人员研究建立了一个新的体外培养体系，能够支持食蟹猴的胚胎在

受精后体外发育长达20天，首次证明灵长类动物胚胎可以在没有母体支撑的情况下体外发育至原肠运动，并重现了灵长类动物早期胚胎发育的几个关键事件。

研究人员从形态学、标记分子染色和单细胞转录组等多个角度提供了充分的证据，证明体外发育的食蟹猴胚胎高度重现体内胚胎发育过程，包括形成清晰的羊膜腔以及卵黄囊结构，之后发生原肠运动，形成原条结构，同时伴随前后轴结构的差异分化。在体外培养胚胎发育的第12—16天还能观察到原始生殖细胞，这些特征是之前人类胚胎体外培养所未观察到的。结合单细胞转录组测序分析，这项研究第一次提供了灵长类动物早期胚胎发育过程中羊膜细胞的基因表达特征，并重新定义了灵长类动物早期胚胎多种细胞类型。



▲《科学》以“研究文章”形式在线发表了相关研究工作。图片来源于网络(科学)官网

生殖医学领域一项重大突破 有助找到不良妊娠及胎儿畸形原因

在王红梅看来，该研究对探索灵长类动物早期胚胎发育和原肠运动开辟了崭新研究平台，为人类早期胚胎发育异常等重大疾病的临床药物研发和再生医学的发展提供了潜在的新工具，为人类深入认识胚胎发育机制和体外孕育生命(非人)探索提供了重要数据。

中国科学院院士、北京大学第三医院院长乔杰在对这项研究进行点评时表示，猴子被认为是研究人类生理学和病理学的可靠动物模型，其植入后发育的体外培养体系的建立，为研究灵长类动物的植入后胚胎发育的过程提供了平台，将大大提高我们对灵长类和人类早期胚胎发育的认识及相关疾病的了解，特别是为不良妊娠及胎儿畸形病因的探讨奠定了很好的基础。

南京医科大学生殖医学国家重点实验室教授沙家豪也认为：“该研究利用胚胎体外培养技术，成功解析了灵长类早期原肠发生这一重要事件，是生殖医学领域一项重大的科研突

破，同时这项技术的突破对于研究人类发育和疾病发生机制有着非常重要的意义。”

这一突破有助于阐明灵长类动物的原肠胚发育的调控机理，同时促进对人类胚胎发育的认知，如：三胚层形成、胚胎体轴的形成、原条形成、细胞迁移趋化运动等过程的分子调控机制，以及细胞之间的相互作用，揭示高等灵长类与低等动物的差别，填补高等动物胚胎发育机制的理论空白。

与此同时，该灵长类动物的体外原肠胚形成模型系统的建立，可筛选来源于精子、卵子和宫内的致死和致畸因子；也可以帮助理解早期胚胎细胞分化，优化和提高辅助生殖技术，能为临床治疗不孕不育和防范出生缺陷提供基础理论指导、开拓新型治疗方法。由于原肠胚形成能分化为机体各个器官的三胚层细胞，对再生医学研究具有重要意义，如研究多能干细胞分化为特定的细胞类型，用于疾病模拟和干细胞治疗。

修复人类DNA损伤 科学家从植物中找到新线索

生物前沿

本报记者 谢开飞 通讯员 许晓凤

生物体包括我们人类每天都会受到紫外线辐射、自由基和其他化学物质的诱变，造成体内遗传物质DNA的损伤。在DNA损伤修复的过程中，会形成一种十字叉状的DNA连接体——霍利迪连接体，必须将其“拆解”，才能让染色体正确分离和复制。然而目前，对于负责“拆解”工作的解离酶，科学界还未能揭开其背后隐藏的工作机制。

近日，福州大学生物药动力学治疗技术国家地方联合工程研究中心林忠辉教授研究团队发表在《自然·化学生物学》上的一项研究，似乎找到了新线索。该课题组以植物叶绿体中的一个霍利迪连接体解离酶——MOC1为研究对象，首次揭示了MOC1的催化机制，对其他种属MOC1悬而未决的底物特异性识别机制提供了重要启示，为探索人类的DNA损伤修复机制提供重要线索。

解离酶对于DNA的识别方式尚不清楚

“DNA是一种双螺旋状的大分子。组

成这种双螺旋的基本单元——碱基对，犹如铁道上的一根根枕木，在受到外界电磁辐射、自由基以及各种化学物质的诱变下，碱基会发生交联、断裂以及结构上的改变，从而造成DNA的损伤。”林忠辉补充说，此外，即使没有外界因素干扰，细胞自身在进行DNA复制过程中也会产生一定概率的错误。

林忠辉指出，DNA损伤后如果未能及时修复会促使机体的遗传信息发生改变即基因突变，从而引发个体生理以及性状的变化甚至死亡。对于人体而言，基因突变会导致先天畸形和癌症。例如，在目前所发现的所有恶性肿瘤中，有50%以上癌细胞携带抑癌基因p53的突变。

然而即便如此，为什么绝大部分生物体仍然可以维持其基因组的稳定性而正常生存呢？研究发现，原来机体内拥有一套保卫系统能够时刻监视并修复着DNA。

霍利迪连接体在当中扮演着十分重要的角色，它由英国分子生物学家罗宾·霍利迪于1964年首次发现，是机体在进行DNA同源重组损伤修复过程中，由损伤DNA与模板DNA交叉所形成的一种十字叉状的DNA连接体。

“在DNA损伤修复完成后，必须在MOC1的作用下解离，从而促使两条同源DNA双链分

开重新成为线性DNA。”林忠辉解释说，因此，MOC1是包括噬菌体、细菌、真菌、植物乃至动物等细胞正常生长和稳定遗传所必需的一个关键酶，对于一个完整的DNA损伤修复过程具有十分重要的作用。

已有的研究表明，MOC1能够区分线性、三叉以及十字叉等不同形状的DNA，并能特异性地与霍利迪连接体相结合。此外，绝大多数MOC1对于DNA序列的选择“要求”十分严苛。

“底物DNA序列上的微小差异，甚至是一个碱基的不同，将会导致其催化效率上的巨大差别。”林忠辉说，然而，目前为止，人们关于MOC1对底物选择性的分子机制并不清楚，从而阻碍了我们对MOC1乃至整个DNA损伤修复过程的进一步了解。

三维结构揭示MOC1独特功能

科技日报记者了解到，针对上述问题，林忠辉团队以植物叶绿体中的MOC1为研究对象，首先通过一系列生化实验确定了MOC1特异的DNA底物序列，随后利用X-射线晶体学的方法解析了MOC1蛋白及其与DNA底物形成的复合物的晶体结构。

“这些晶体结构表明，MOC1蛋白在三维结构上与噬菌体RuvC具有高度的相似性，进一步证明了叶绿体是起源于光合细菌的内共生学说。”林忠辉说，研究还揭示了MOC1蛋白拥有独特的能力，仿佛一双手将MOC1的“腰部”拥抱，而MOC1对DNA序列的特异识别则通过一个保守的碱基识别基序实现。

此外，该研究还发现MOC1的活性中心能同时结合两个金属离子，在催化上依赖于双金属离子催化机制。该大学李金宇教授课题组随后通过分子动力学模拟发现，MOC1对序列的识别和选择，与金属离子的配位之间存在着紧密的关系。

记者了解到，该研究结合了结构生物学、计算生物学和生物化学等研究手段，不仅揭示了MOC1的催化机制，更为重要的是，还针对关于核酸酶如何将DNA序列上的微小差异转化为其催化活性上的巨大不同这一科学问题，创新性地提出了一种双金属离子辅助的DNA序列特异选择性机制。

“尽管本研究的内容所针对的是植物MOC1，但由于MOC1催化机制在包括我们人类在内的动物体中均十分相似，因此，该研究成果也将为探索人类的DNA损伤修复机制提供重要线索，并期望最终为攻克相关的人类疾病提供一定的理论基础。”林忠辉说。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

监测分形波动 或可预测健康风险



《科学·转化医学》 2019.10.30

分形是存在于不同条件下的自相似模式；在医学上，分形波动的变化可以预示疾病，如痴呆患者的分形波动就会减弱。美国马萨诸塞州波士顿市布莱根妇女医院的李鹏(音译)等研究人员使用戴在手腕上的活动监测仪分析了一组老年人的日常活动。结果发现，在两个时间段(1至90分钟和大于2小时)内，更多的随机波动预示着几年后虚弱、残疾和死亡的风险增加，不受年龄、性别、慢性健康状况和活动总量的影响。这意味着，分形分析可以帮助在没有明显症状的情况下预测健康结果。

对抗还是传播病毒 这种细胞器是把双刃剑



《微生物学趋势》 2019.11

过氧化氢酶体是一种多功能的细胞器，在细胞代谢、细胞毒性和信号传导中起着重要作用。在人类感染病毒期间，过氧化氢酶体作为免疫信号细胞器，通过协调抗病毒信号来帮助宿主。然而最近有研究发现，过氧化氢酶体也能使病毒受益，通过促进病毒与宿主的相互作用，支持病毒复制和传播。美国普林斯顿大学分子生物系的凯特琳·库克等研究人员在对这些最新研究进行综述中强调，过氧化氢酶体在感染病毒中发挥着双刃剑作用。

一种信号传递模型 有望解决种子休眠悖论



《植物科学趋势》 2019.11

种子研究中有一个长期存在的问题，为什么氰化物既可抑制呼吸又会打破种子的休眠？虽然可替代的呼吸途径和活性氧被认为是这一机制的一部分，但这一悖论背后的细胞生物学仍不清楚。最近关于电子传递链复合物的线粒体RNA处理的研究结果似乎提供了一个合乎逻辑的解释。美国俄勒冈州立大学的池内垣垣试图将线粒体参与ABA信号传导的证据与种子休眠的主要调节因子延迟萌发基因DOG1相结合，提出一个种子中ABA信号传递的连贯模型，有望解决种子研究中的古老悖论。